

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

治疗心脑血管疾病的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种医用配制品，更具体地说，涉及一种治疗心脑血管疾病的药物组合物。

背景技术

根据中国流行病学调查，近五十年来不论在农村或城市，心脑血管疾病的发病率和死亡率均呈上升趋势。50-60年代中国人口死亡原因中心血管病和脑血管病分别居第五和第六位，1975年以后则分别上升至第二和第三位，心脑血管疾病死亡者已占全部疾病死因第一位。中国因心脑血管疾病死亡者占总死亡人口的百分比，已由1957年的12.07%上升到2001年的42.6%，每年死于心脑血管疾病者达200万。另有部分患者虽经抢救而幸存，但多数留下残疾，生活不能自理，给亲属及社会造成严重负担。

心脑血管疾病也是西方国家人群死亡的主要原因。根据目前已有的流行病学资料推测，疾病的发展趋势是：到2020年，人类疾病死因排列顺序将有重大变化，但是冠心病和脑卒中仍将是人类死因的第一位和第二位。到那时，估算全球冠心病死亡人数将自1990年的630万增至1100万；脑卒中自440万增至770万。30年中循环系统死因构成将增高59.6%，冠心病和脑卒中分别增高74.6%和75%。这些资料充分说明，心脑血管疾病不仅是危害人类健康的主要疾病，更是目前和未来20年内人类致死、致残的“头号杀手”。

在心脑血管疾病的治疗药物中，中西药的应用各有侧重，中药以其副作用小的优势占据较大的市场份额。在目前众多治疗心脑血管疾病的中成药中，以有效部位为主要活性成分如三七总皂苷、丹参总酚酸、葛根黄酮、绞股蓝总苷等的中成药愈来愈受到人们的重视。治疗心脑血管疾病的各种中药有效部位的药效各有不同和侧重，因此，临床上存在联合用药的巨大需求。目前各单一有效部位的中药品种，特别是中药有效部位的注射剂如血塞通、血栓通等，难以满足临床联合用药的需求。另外，未经国家药品监督管理局的批准而将中药注射剂简单地混和使用，将冒巨大的风险，有可能引起不可预料的不良反应，如血压急剧增高，发热，过敏

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

反应等等。因此,提供更加方便有效的中药有效部位复方制剂具有重要的临床意义。

发明内容

本发明的目的是为了克服单一中药有效部位难以满足临床上治疗心脑血管疾病联合用药的需求的不足,避免药物简单混合使用可能造成的副反应,提供一种临床上疗效更好、更加方便的中药有效部位复方组合物及其制剂。

本发明通过下述技术方案予以实施。

本发明的药物组合物,其特征在于该组合物含有丹参提取物、三七提取物、黄芪提取物和冰片;或丹参提取物、三七提取物、黄芪提取物和降香油。

其中,各提取物在该组合物中较为优选的的百分比为:

丹参提取物	5.0%~70.0%
三七提取物	10.0%~85.0%
黄芪提取物	5.0%~70.0%
冰片或降香油	1.0%~15.0%

本发明的药物组合物,优选的上述百分比为:

丹参提取物	15.0%~50.0%
三七提取物	25.0%~65.0%
黄芪提取物	15.0%~50.0%
冰片或降香油	2.0%~12.0%

本发明的药物组合物,更优选的上述百分比为:

丹参提取物	20.0%~30.0%
三七提取物	30.0%~55.0%
黄芪提取物	20.0%~30.0%
冰片或降香油	4.0%~10.0%

本发明的药物组合物,最佳的上述百分比为:

丹参提取物	23%
三七提取物	45%
黄芪提取物	23%
冰片或降香油	9%

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

本发明所述丹参提取物中丹酚酸 B 含量为 45%-70%，丹酚酸 E 含量在 2%-10%，迷迭香酸含量在 4%-20%，紫草酸含量为 1%-10%，其总酚酸含量在 70%以上，最好在 80%以上。

本发明三七提取物中三七皂苷 R1 含量应为 2%-10%，人参皂苷 Re 含量应为 2%-6%，人参皂苷 Rg1 含量应为 15%-40%，人参皂苷 Rb1 含量应为 15%-40%，人参皂苷 Rd 含量应为 5%-12%，其三七总皂苷的含量应在 70%以上，最好在 80%以上。

本发明黄芪提取物中黄芪苷 I 含量为 5%-15%，其黄芪提取物的含量在 70%以上，最好在 80%以上。

本发明组合物被用于治疗心脑血管疾病。

上述药物组合物中的丹参提取物，可利用现有技术的制备方法获得，例如可利用中国专利申请 CN1352985A、CN1247855A、CN1242364A、CN1384090A、CN1459448A，郭莹等（云南中医学院学报，2001，24（4）：6）所公开的制备方法获得。也可以自行摸索制备工艺获得。

本发明所述丹参提取物中丹酚酸 B 含量为 45%-70%，丹酚酸 E 含量在 2%-10%，迷迭香酸含量在 4%-20%，紫草酸含量为 1%-10%，其总酚酸含量在 70%以上，最好在 80%以上。无论是通过现有技术，还是自行摸索制备工艺制备本发明的丹参提取物，如果未达到上述含量标准，则应进行精制；使之符合上述含量标准。其含量测定和指纹图谱如下：

（1）上述丹参提取物中丹酚酸 B、丹酚酸 E、迷迭香酸、紫草酸的含量测定（高效液相色谱法）

色谱条件与系统适用性试验

用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；乙腈-水-磷酸（23.5：76.5：0.02）为流动相；检测波长为 288nm。理论板数按丹酚酸 B 峰计算，应不低于 5000。

对照品溶液的制备

精密称取丹酚酸 B 对照品，加流动相制成每 1ml 含 0.2mg 的溶液；丹酚酸 E 制成每 1ml 含 0.02mg 的溶液；迷迭香酸制成每 1ml 含 0.05mg 的溶液；紫草酸制成每 1ml 含 0.01mg 的溶液。

供试品溶液的制备

精密称取本品约 35mg，置 25ml 量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度，摇匀；精密量取 5ml 置 25ml 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，即得。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

测定法

分别精密吸取对照品溶液及供试品溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 测定, 即得。

(2) 上述丹参提取物总酚酸的测定 (分光光度法)

对照品溶液的制备

精密称取丹酚酸 B 对照品, 用乙腈-水-磷酸(23.5: 76.5: 0.02) 混合溶液制成每 1ml 含 20 μ g 的溶液, 即得。

供试品溶液的制备

精密称取本品约 25mg, 置 50ml 量瓶中, 用乙腈-水-磷酸(23.5: 76.5: 0.02) 混合溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 2ml, 置 50ml 量瓶中, 加上述混合溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得。

测定法

分别取对照品溶液与供试品溶液, 以乙腈-水-磷酸(23.5: 76.5: 0.02) 为空白, 照分光光度法(中国药典 1995 版一部附录 VA), 在 288nm 波长处测定吸光度, 按下式计算, 即得。

$$\text{总酚酸含量(\%)} = f(A-B) + B$$

式中: f 为校正因子 0.626;

A 为分光光度法测定以丹酚酸 B 为对照计算的总酚酸的含量;

B 为高效液相色谱法测定的丹酚酸 B 的含量。

(3) 上述丹参提取物 HPLC 指纹图谱

测定方法参见 (1) 上述丹参提取物中丹酚酸 B、丹酚酸 E、迷迭香酸、紫草酸的含量测定 (高效液相色谱法)。纪录色谱时间为 60 分钟。

采用共有指纹峰中峰面积较大且相对稳定的共有峰丹酚酸 B 作为参照峰, 以参照峰为基础计算相对保留时间和相对峰面积。上述丹参提取物的指纹图谱应有 5-7 个共有峰, 一般为 6 个共有峰。6 个共有峰的相对保留时间依次为 0.55-0.65 (丹酚酸 E 峰), 0.66-0.70 (迷迭香酸峰), 0.71-0.79 (紫草酸峰), 1 (丹酚酸 B), 1.03-1.12, 1.21-1.30。共有峰中单峰面积占总峰面积大于 20% 的只有丹酚酸 B (即参照峰), 丹酚酸 B 峰面积 (即参照峰) 占总峰面积的 57%-87%, 其相对峰面积为 1; 相对保留时间为 0.66-0.70 的共有峰 (即迷迭香酸峰) 峰面积占总峰面积的 3%-18%, 其相对峰面积为 0.03-0.25。非共有峰总面积不大于总峰面积的 10%。

上述药物组合物中的三七提取物, 可利用现有技术的制备方法获得,

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

例如可利用中国专利 ZL1095363C、中国专利申请 CN1352985A、钱天香等(国外医学·植物药分册, 1997, 12(4))、唐第光(中成药 1990, 12(8): 5)、中华人民共和国国家部颁标准 WS3-B-3590-2001(Z) 的制备方法获取三七提取物。也可以自行摸索制备工艺提取三七提取物。还可以直接从市场上购得三七提取物, 例如含量为 95%(UV 测定)的三七总皂苷(其中 Rb1 \geq 30%、Rg1 \geq 20%、R1 \geq 5%, HPLC 测定)。

本发明三七提取物中三七皂苷 R1 含量应为 2%-10%, 人参皂苷 Re 含量应为 2%-6%, 人参皂苷 Rg1 含量应为 15%-40%, 人参皂苷 Rb1 含量应为 15%-40%, 人参皂苷 Rd 含量应为 5%-12%, 其三七总皂苷的含量应在 70%以上, 最好在 80%以上。无论是通过现有技术制备还是市场购买, 如纯度未达到上述含量标准, 则应进行精制, 使之符合上述含量标准。其含量测定和指纹图谱如下:

(1) 上述三七提取物中人参皂苷 Re、人参皂苷 Rd、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1 的含量测定(高效液相色谱法)

色谱条件与系统适用性试验

用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 柱温: 40℃, 流速: 0.7ml/min, 检测波长为 203nm; 梯度洗脱之流动相如下:

时间	水	乙腈
0	70	30
10	70	30
30	10	90

对照品溶液的制备

精密称取对照品, 加甲醇分别制成每 1ml 含 0.2mg 人参皂苷 Re 的溶液, 每 1ml 含 0.4mg 人参皂苷 Rd 的溶液, 每 1ml 含 0.2mg 人参皂苷 R1 的溶液, 每 1ml 含 0.4mg 三七皂苷 Rg1 的溶液, 每 1ml 含 0.4mg 人参皂苷 Rb1 的溶液。

供试品溶液的制备

精密称取本品约 20mg, 置 50ml 量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

测定法

分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪,

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

测定, 即得。本发明三七提取物 HPLC 指纹图谱。

(2) 上述三七提取物总皂苷的测定 (分光光度法)

(3) 上述三七提取物 HPLC 指纹图谱

测定方法参见 (1) 上述三七提取物中人参皂苷 Re、人参皂苷 Rd、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1 的含量测定 (高效液相色谱法)。记录色谱时间为 30 分钟。

采用共有指纹峰中峰面积较大且相对稳定的共有峰人参皂苷 Rg1 作为参照峰, 以参照峰为基础计算相对保留时间和相对峰面积。上述三七提取物的指纹图谱应有 9-12 个共有峰, 一般为 11 个共有峰。11 个共有峰的相对保留时间依次为 0.77-0.85 (三七皂苷 R1 峰), 0.87-0.97 (人参皂苷 Re 峰), 1 (人参皂苷 Rg1 峰即参照峰), 2.58-2.67, 0.68-2.76, 2.77-2.81, 2.82-2.91 (人参皂苷 Rb1 峰), 2.95-3.03, 3.05-3.13, 3.15-3.22 (人参皂苷 Rd 峰), 3.24-3.91。共有峰中单峰面积占总峰面积大于 20% 的有人参皂苷 Rg1 峰和人参皂苷 Rb1 峰。人参皂苷 Rg1 峰面积 (即参照峰) 占总峰面积的 20%-35%, 其相对峰面积为 1; 人参皂苷 Rb1 峰面积占总峰面积的 30%-50%, 其相对峰面积为 0.85-2.50; 三七皂苷 R1 峰面积占总峰面积的 2%-8%, 其相对峰面积为 0.06-0.40; 人参皂苷 Rd 峰面积占总峰面积的 5%-14%, 其相对峰面积为 0.14-0.70。非共有峰总面积不大于总峰面积的 10%。

上述药物组合物中的黄芪提取物, 可利用现有技术的制备方法获得, 例如可利用中国专利 CN1096269C、余灏等 (华西药学杂志, 1993, 8(3): 163)、滕兴隆等 (黑龙江医药, 2002, 15(5): 340)、王志洁等 (浙江中医学院学报, 2001, 25(5): 43) 的制备方法获取黄芪提取物。也可以自行摸索制备工艺提取黄芪提取物。还可以直接从市场上购得黄芪提取物, 例如含量为 80~98% (UV 测定) 的黄芪提取物。

本发明黄芪提取物中黄芪苷 I 含量为 5%-15%, 其黄芪提取物的含量在 70% 以上, 最好在 80% 以上。无论是通过现有技术制备还是市场购买, 如纯度未达到上述含量标准, 则应进行精制, 使之符合上述含量标准。

上述药物组合物中的冰片为人工冰片或天然冰片。

上述药物组合物中的降香油为降香经蒸馏所得。

本发明的药物组合物, 可与任何一种或一种以上药剂学上辅料如淀粉、

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

糊精、乳糖、微晶纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙二醇、硬脂酸镁、微粉硅胶、木糖醇、乳糖醇、葡萄糖、甘氨酸、甘露醇、甘氨酸等混合制成各种剂型，例如，可制成注射剂、片剂、缓释片、滴丸、颗粒剂、粉针剂、胶囊剂、微粒剂。优选剂型为片剂、滴丸、粉针剂、胶囊剂。本发明药物组合物制成注射剂、粉针剂，其丹参总酚酸、三七总皂苷和黄芪总皂苷的含量最好在 80% 以上。

本发明药物组合物原料来源易得，易于产业化；可根据需要制成各种剂型，为临床提供更加方便、更加有效、质量更加可控的现代中药，为患者带来更多的利益，从而产生巨大的社会效益。

本发明采用三氯化铁局部贴敷大鼠中动脉造成局灶性脑缺血损伤模型，通过对模型大鼠神经症状和脑梗塞范围的测定，比较了本发明药物组合物、丹参总酚酸加三七总皂苷加冰片或降香油、丹参总酚酸加三七总皂苷、丹参总酚酸、三七总皂苷的抗脑缺血作用。结果显示，本发明药物组合物具有明显的抗脑缺血作用，其疗效优于单独使用丹参总酚酸或三七总皂苷，优于丹参总酚酸加三七总皂苷，也优于丹参总酚酸加三七总皂苷加冰片或降香油，表明本发明药物组合物即丹参提取物加三七提取物加黄芪提取物加冰片，或者丹参提取物加三七提取物加黄芪提取物加降香油四者具有较强的协同作用。

附图说明

图 1：丹参提取物 HPLC 指纹图谱（0-60 分钟）

图 2：三七提取物 HPLC 指纹图谱（0-30 分钟）

除非另有说明，本发明的含量百分比均为重量百分比。

具体实施方式

参考下列实施例将更易于理解本发明，给出实施例是为了阐明本发明，而不是为了限制本发明的范围。

实施例一

丹参提取物：按中国专利 CN1459448A 的制备方法获得。具体提取方法为：丹参 5kg 粉碎成粗粉，加去离子水在 100℃ 微沸状态下加热提取 3 次。第一次 5.5 倍水，加热 1 小时；第二、三次各加 3 倍量水分别加热 0.5 小时。提取液用 10% 盐酸调 PH 值为 2 后，滤过，滤液上聚酰胺柱（干树脂量为生药量 2/3）。用 5 倍量去离子水洗，继续用 0.1% 碳酸氢钠水溶液洗脱，用量为柱体积的 5 倍。收集洗脱液，用 10% 盐酸调 PH 到 2 后上 D₁₀₁ 大孔吸附

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

树脂，用去离子水冲洗至中性，继续用 95%乙醇洗脱，待色带下来即收集此色带。减压浓缩收集液至尽干，用适量水溶解后冰箱冷藏过夜，通过 0.3 μ m 混合纤维素微孔滤膜过滤即得丹参总酚酸提取液，以 2%氢氧化钠调节 PH 值到 6.0 后立即冷冻干燥，得丹参提取物原料冻干粉 221g，成品收率为生药量的 4.4%。

上述丹参提取物中含有丹参酚酸 A (salvianolic acid A)、丹参酚酸 B (salvianolic acid B)、丹参酚酸 C (salvianolic acid C)、丹参酚酸 D (salvianolic acid D)、丹参酚酸 E (salvianolic acid E)、丹参酚酸 G (salvianolic acid G)、丹参酚醌 I (miltionone I)、迷迭香酸 (rosmarinic acid)、紫草酸 (lithospermic acid)、丹参素 (danshensu) 等。其中丹酚酸 B 为 53.73%，丹酚酸 E 为 3.7%，迷迭香酸为 5.2%，紫草酸为 1.7%，其丹参总酚酸含量为 83.94%。丹参提取物 HPLC 指纹图谱 (10 批次平均) 有 6 个共有峰。6 个共有峰的平均相对保留时间依次为 0.60 (丹酚酸 E 峰)，0.68 (迷迭香酸峰)，0.73 (紫草酸峰)，1 (丹酚酸 B)，1.08，1.26。共有峰中单峰面积占总峰面积大于 20% 的只有丹酚酸 B (即参照峰)，丹酚酸 B 峰面积 (即参照峰) 占总峰面积的 72% (平均)，其相对峰面积为 1；迷迭香酸峰面积占总峰面积的 10% (平均)，其相对峰面积为 0.14 (平均)。非共有峰总面积不大于总峰面积的 10%。丹参提取物 HPLC 指纹图谱见图 1。

从市场购得三七总皂苷，经进一步精制，得三七提取物。所得三七提取物含有人参皂苷 Rb1 (ginsenoside Rb1)、人参皂苷 Rd (ginsenoside Rd)、人参皂苷 Re (ginsenoside Re)、人参皂苷 Rg1 (ginsenoside Rg1)、人参皂苷 Rg2 (ginsenoside Rg2)、人参皂苷 Rg3 (ginsenoside Rg3)、人参皂苷 Rh1 (ginsenoside Rh1)、人参皂苷 Rh2 (ginsenoside Rh2)、人参炔三醇 (panaxytriol)、三七皂苷 R1 (notoginsenoside R1)、三七皂苷 R2 (notoginsenoside R2)、三七皂苷 R3 (notoginsenoside R3)、20-葡萄糖人参皂苷 Rf (20-gluco-ginsenoside Rf)。其中，三七提取物中人参皂苷 Re 为 3.9%，人参皂苷 Rg1 为 34.3%，人参皂苷 Rb1 为 31.0%，人参皂苷 Rd 为 8.8%，三七皂苷 R1 为 6.8%，其三七总皂苷含量为 94%。三七提取物 HPLC 指纹图谱 (10 批次平均) 有 11 个共有峰。11 个共有峰的平均相对保留时间依次为 0.82 (三七皂苷 R1 峰)，0.94 (人参皂苷 Re 峰)，1 (人参皂苷 Rg1 峰即参照峰)，2.63，2.74，2.79，2.85 (人参皂苷 Rb1 峰)，2.99，3.08，3.18 (人参皂苷 Rd 峰)，3.28。共有峰中单峰面积占总峰面积大于

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

20%的有人参皂苷 Rg1 峰和人参皂苷 Rb1 峰。人参皂苷 Rg1 峰面积(即参照峰)占总峰面积的 28% (平均), 其相对峰面积为 1; 人参皂苷 Rb1 峰面积占总峰面积的 39% (平均), 其相对峰面积为 1.36 (平均); 三七皂苷 R1 峰面积占总峰面积的 6% (平均), 其相对峰面积为 0.20 (平均); 人参皂苷 Rd 峰面积占总峰面积的 10% (平均), 其相对峰面积为 0.37 (平均)。非共有峰总面积不大于总峰面积的 10%。三七提取物 HPLC 指纹图谱见图 2。

从市场购得黄芪提取物, 经进一步精制, 得黄芪提取物。所得黄芪提取物含有乙酰黄芪苷(Acetylastragaloside)、黄芪苷 I(Astragaloside I)、黄芪苷 II(Astragaloside II)、黄芪苷 III(Astragaloside III)、黄芪苷 IV(Astragaloside IV)、异黄芪苷 I(Isoastragaloside I)、异黄芪苷 II(Isoastragaloside II)、黄芪皂苷乙(Astramembrannin II)、环黄芪醇(Cycloastragenol)、大豆皂苷 I(Soyasaponin I)、羽扇豆醇(Lupeol)、 β -谷甾醇(β -Sitosterol)、胡萝卜苷(Daucosterin)等。其中, 黄芪提取物中黄芪苷 I 含量为 9.5%, 黄芪提取物的含量在 88.9%。

取上述丹参提取物 75mg、上述三七提取物 150mg、上述黄芪提取物 75mg、冰片 30mg, 混合均匀, 冷冻干燥, 得药物组合物。

实施例二

取实施例一的丹参提取物 100mg、实施例一的三七提取物 200mg、实施例一黄芪提取物 75mg、降香油 30mg, 加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀, 熔融, 冷却后得药物组合物。

实施例三

取实施例一的丹参提取物 96mg、实施例一的三七提取物 136mg、实施例一的黄芪提取物 70mg、冰片 28mg, 混合均匀, 冷冻干燥, 得药物组合物。

实施例四

取实施例一的丹参提取物 70mg、实施例一的三七提取物 150mg、实施例一的黄芪提取物 90mg、冰片 20mg, 混合均匀, 冷冻干燥, 得药物组合物。

实施例五

取实施例一的丹参提取物 165mg、实施例一的三七提取物 80mg、实施例一的黄芪提取物 60mg、冰片 25mg, 混合均匀, 冷冻干燥, 得药物组合物。

实施例六

取实施例一的丹参提取物 75mg、实施例一的三七提取物 135mg、实施例一的黄芪提取物 82mg、冰片 38mg, 混合均匀, 冷冻干燥, 得药物组合物。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

实施例七

取实施例一的丹参提取物 230mg、实施例一的三七提取物 75mg、实施例一的黄芪提取物 17mg、冰片 8mg，混合均匀，冷冻干燥，得药物组合物。

实施例八

取实施例一的丹参提取物 17mg、实施例一的三七提取物 70mg、实施例一的黄芪提取物 230mg、冰片 13mg，混合均匀，冷冻干燥，得药物组合物。

实施例九

取实施例一的丹参提取物 55mg、实施例一的三七提取物 160mg、实施例一的黄芪提取物 63mg、冰片 48mg，混合均匀，冷冻干燥，得药物组合物。

实施例十

取实施例一的丹参提取物 96mg、实施例一的三七提取物 136mg、实施例一的黄芪提取物 70mg、降香油 28mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十一

取实施例一的丹参提取物 70mg、实施例一的三七提取物 150mg、实施例一的黄芪提取物 90mg、降香油 20mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十二

取实施例一的丹参提取物 165mg、实施例一的三七提取物 80mg、实施例一的黄芪提取物 60mg、降香油 25mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十三

取实施例一的丹参提取物 75mg、实施例一的三七提取物 135mg、实施例一的黄芪提取物 82mg、降香油 38mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十四

取实施例一的丹参提取物 230mg、实施例一的三七提取物 75mg、实施例一的黄芪提取物 17mg、降香油 8mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十五

取实施例一的丹参提取物 17mg、实施例一的三七提取物 70mg、实施例一的黄芪提取物 230mg、降香油 13mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十六

取实施例一的丹参提取物 55mg、实施例一的三七提取物 160mg、实施例一的黄芪提取物 63mg、降香油 48mg，加 400mg 聚乙二醇-6000 混合均匀，熔融，冷却后得药物组合物。

实施例十七

取实施例一的丹参提取物 75g、实施例一的三七提取物 135g、实施例一的黄芪提取物 96g、冰片 25g、甘露醇 90g、依地酸钙钠 15g 和蒸馏水 15ml，上述组分混匀后，冷冻干燥，分装 1000 支。

实施例十八

取丹参提取物 67g（中国专利 CN1352985A 实施例 1）、实施例一的三七提取物 180g、实施例一的黄芪提取物 67g、冰片 16g，与 40g 微晶纤维素混合均匀，加 3%聚维酮乙醇溶液制软材，过 18 目筛制颗粒，60°C 干燥 30-45 分钟，整粒，加入 4g 滑石粉，混匀，充于胶囊中，即得。

实施例十九

取丹参提取物 50g（水提 75%醇沉法制备：郭莹等，云南中医学院学报，2001，24（4）：6）、三七提取物 210g（钱天香等，国外医学·植物药分册，1997，12（4））、实施例一的黄芪提取物 50g、冰片 20g，分别用少量生理盐水溶解，加入吐温-80 适量，研磨均匀，再加生理盐水后脱色，抽滤至溶液澄明，装于盐水瓶中，密封，沸水加热灭菌；再将三种澄明液混合，调 pH 至 5，补加生理盐水至适量，抽滤至澄明，即得注射液。

实施例二十

取丹参提取物 60g（中国专利 CN1384090A 实施例 1）、三七提取物 80g（唐第光，中成药，1990，12（8）：5）、实施例一的黄芪提取物 165g、冰片 25g，与 40g 微晶纤维素混合均匀，加 3%聚维酮乙醇溶液制软材，过 18 目筛制颗粒，60°C 干燥 30-45 分钟，整粒，加入 4g 滑石粉，混匀，压片，即得。

实施例二十一

取丹参提取物 90g（中国专利 CN1384090A 实施例 1）、实施例一的三七提取物 150g、实施例一的黄芪提取物 82g、冰片 8g，与 40g 微晶纤维素混合均匀，加 3%聚维酮乙醇溶液制软材，过 18 目筛制颗粒，60°C 干燥 30-45 分钟，整粒，加入 4g 滑石粉，混匀，整粒，装袋，即得。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

实施例二十二

取丹参提取物 85g (中国专利 CN1384090A 实施例 1)、实施例一的三七提取物 135g、黄芪提取物 80g (滕兴隆等, 黑龙江医药, 2002, 15(5): 340)、冰片 30g, 与 700g 聚乙二醇-6000 混合均匀, 熔融, 滴入低温液体石蜡中, 选丸, 除液体石蜡, 即得。

实施例二十三

取丹参提取物 17g (中国专利 CN1384090A 实施例 1)、实施例一的三七提取物 280g、实施例一的黄芪提取物 17g (提取: 余灏等, 华西药学杂志 1993, 8(3): 163; 精制: 滕兴隆等, 黑龙江医药, 2002, 15(5): 340)、冰片 16g, 与 700g 聚乙二醇-6000 混合均匀, 熔融, 滴入低温液体石蜡中, 选丸, 除液体石蜡, 即得。

实施例二十四

取丹参提取物 67g (中国专利 CN1352985A 实施例 1)、实施例一的三七提取物 180g、实施例一的黄芪提取物 67g、降香油 16g, 与 40g 微晶纤维素混合均匀, 加 3%聚维酮乙醇溶液制软材, 过 18 目筛制颗粒, 60°C 干燥 30-45 分钟, 整粒, 加入 4g 滑石粉, 混匀, 充于胶囊中, 即得。

实施例二十五

取丹参提取物 60g (中国专利 CN1384090A 实施例 1)、三七提取物 80g (唐第光, 中成药, 1990, 12(8): 5)、实施例一的黄芪提取物 165g、降香油 25g, 与 40g 微晶纤维素混合均匀, 加 3%聚维酮乙醇溶液制软材, 过 18 目筛制颗粒, 60°C 干燥 30-45 分钟, 整粒, 加入 4g 滑石粉, 混匀, 压片, 即得。

实施例二十六

取丹参提取物 90g (中国专利 CN1384090A 实施例 1)、实施例一的三七提取物 150g、实施例一的黄芪提取物 82g、降香油 8g, 与 40g 微晶纤维素混合均匀, 加 3%聚维酮乙醇溶液制软材, 过 18 目筛制颗粒, 60°C 干燥 30-45 分钟, 整粒, 加入 4g 滑石粉, 混匀, 整粒, 装袋, 即得。

实施例二十七

取丹参提取物 85g (中国专利 CN1384090A 实施例 1)、实施例一的三七

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

提取物 135g、黄芪提取物 80g(滕兴隆等, 黑龙江医药, 2002, 15(5): 340)、降香油 30g, 与 700g 聚乙二醇-6000 混合均匀, 熔融, 滴入低温液体石蜡中, 选丸, 除液体石蜡, 即得。

实施例二十八

取丹参提取物 17g (中国专利 CN1384090A 实施例 1)、实施例一的三七提取物 280g、实施例一的黄芪提取物 17g (提取: 余灏等, 华西药学杂志 1993, 8 (3): 163; 精制: 滕兴隆等, 黑龙江医药, 2002, 15(5): 340)、降香油 16g, 与 700g 聚乙二醇-6000 混合均匀, 熔融, 滴入低温液体石蜡中, 选丸, 除液体石蜡, 即得。

实验例 1 本发明药物组合物对大鼠局灶性脑缺血的影响

(一) 实验材料

1、动物

SD 大鼠, 雄性, 体重 180g~200g, 合格证号: SCXK (京) 2002-0003, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

2、药品与试剂

受试药: 实施例一的药物组合物, 实施例二的药物组合物, 实施例一的丹参提取物, 实施例一的三七提取物, 实施例一黄芪提取物, 降香油, 冰片。血塞通为市售产品, 由昆明制药集团股份有限公司生产, 批号为 20020922.03。

试剂: 红四氮唑(TTC), 为淡黄色粉末, 北京马氏精细化学品有限公司产品, 批号: 011102。

3、仪器: XTT 实体显微镜, 云南光学仪器厂产品; AEG-220 型电子分析天平, 日本 Shimadzu 公司产品; 307-6 台式牙科车, 上海齿科医械厂产品; HZQ-C 空气浴振荡器, 哈尔滨东明医疗仪器厂产品。

(二) 实验方法和结果

1、分组及给药

实验动物按体重随机分组。各组动物均于术后 30 分钟舌下静脉给药, 术后 2 小时和 23 小时腹腔注射给药二次。各药物均以生理盐水稀释至所需浓度, 注射剂量采用 0.4ml/100g 体重。

2、大脑中动脉血栓模型制作

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

大鼠腹腔注射 10%水合氯醛溶液(350mg/kg)麻醉, 右侧卧位固定, 在眼外眦和外耳道连线中点作一弧形切口, 长约 1.5cm, 夹断颞肌并切除, 暴露颞骨, 于实体显微镜下, 用牙科钻在颞骨与颞鳞骨接合处靠近口侧 1mm 处作一直径 2.5mm 的骨窗, 清理残渣, 暴露大脑中动脉(位于嗅束及大脑下静脉之间), 置一小片塑料薄膜保护血管周围组织。将吸有 50%氯化铁溶液 10 μ L 的小片定量滤纸敷在此段大脑中动脉上, 30min 后取下滤纸, 用生理盐水冲洗局部组织, 逐层缝合, 回笼饲养。室温控制在 24 $^{\circ}$ C。

3、神经症状评分标准

对试验动物在术后 24h, 进行行为检测。评分标准: ①提鼠尾观察前肢屈曲情况, 如双前肢对称前伸, 记为 0 分; 如手术对侧前肢出现肩屈曲、肘屈曲、肩内旋或兼具, 记为 1 分。②将动物置于平面上, 分别推双肩向对侧移动, 检查阻力。如双侧阻力对等且有力, 记为 0 分; 如手术对侧阻力下降, 记为 1 分。③将动物两前肢置一金属网上, 观察肌张力。双侧肌张力对等且有力为 0 分; 手术对侧前肢肌张力下降记为 1 分。④提鼠尾, 动物有不停地向手术对侧旋转者, 记为 1 分。根据以上标准评分, 满分为 4 分, 分数越高, 动物的行为障碍越严重。

4、脑梗塞范围的测定

动物经行为评分后, 断头取脑。去掉嗅球、小脑和低位脑干后的剩余部分在 4 $^{\circ}$ C 以下冠状切成 5 片, 并迅速将脑片置于 TTC 染液中(每 5ml 染液中含 4%TTC 1.5ml, 1M K₂HP0₄ 0.1ml, 其余加蒸馏水至刻度), 37 $^{\circ}$ C 避光温孵 30 分钟, 取出后置于 10%甲醛液中避光保存 24h。经染色后非缺血区为玫瑰红色, 梗塞区为白色。将白色组织仔细挖下称重, 以梗塞组织重量占全脑重量及患侧脑重量的百分比作为脑梗塞范围。

5、结果

上述实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计学检验采用组间比较 t 检验, 结果见表 1 和表 2。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

表1 本发明药物组合物及中药提取物对(MCAO)大鼠神经症状的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg 体重)	动物数	6 小时神经症状评分	24 小时神经症状评分
实施例一药物组合物 (丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+冰片)	5+10+ 5+2	10	1.22± 0.41** ^{***}	1.07±0.59** ^{***}
实施例二药物组合物 (丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+降香油)	5+10+ 5+2	10	1.32± 0.45** ^{***}	1.13±0.56** ^{***}
丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片	6+12+ 2	10	1.68± 0.43** ^{***}	1.61±0.63** ^{***}
丹参总酚酸+三七总皂苷	6.7+ 13.3	10	2.14± 0.60** [*]	2.14±0.59** [*]
丹参总酚酸	20	10	2.95±0.67*	2.57±0.42*
三七总皂苷	20	10	2.65±0.32*	2.52±0.51*
血塞通	20	10	2.65±0.37*	2.56±0.54*
模 型 组		10	3.22±0.42	3.04±0.53

注: * P<0.05, ** P<0.01, 与模型组相比; * P<0.05, *** P<0.01, 与丹参总酚酸或三七总皂苷组相比;

*P<0.05, **P<0.01, 与丹参总酚酸+三七总皂苷组相比; @ P<0.05, 与丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片组比较。

MCAO (Middle Cerebral Artery Occlusion): 大脑中动脉梗塞

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

表 2 本发明药物组合物及中药提取物对 (MCAO) 大鼠脑梗塞范围的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg /kg 体重)	动物数	梗塞重占全脑%	梗塞重占半脑%
实施例一药物组合物 (丹参提取物+三七提 取物+黄芪提取物+冰 片)	5+10+ 5+2	10	1.28± 0.74** = " "	2.57±1.41** = " "
实施例二药物组合物 (丹参提取物+三七提 取物+黄芪提取物+降 香油)	5+10+ 5+2	10	1.34± 0.69** = " "	2.61±1.50** = " "
丹参总酚酸+三七总皂 苷+冰片	6+12+ 2	10	1.66± 0.69** = " "	3.37±1.30** = " "
丹参总酚酸+三七总皂 苷	6.7+ 13.3	10	2.32± 0.84** = " "	4.61±1.80** = " "
丹参总酚酸	20	10	3.21±0.86*	6.41±1.76*
三七总皂苷	20	10	3.02±1.21*	5.99±2.33*
血塞通	20	10	2.99±1.11*	5.98±2.23*
模 型 组		10	4.33±0.81	8.69±1.59

注:* P<0.05, ** P<0.01, 与模型组相比; ° P<0.05, °° P<0.01, 与丹参总酚酸或三七总皂苷组相比; °° P<0.05, °°° P<0.01, 与丹参总酚酸+三七总皂苷组相比; @ P<0.05, 与丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片组比较。

以上表 1 及表 2 的结果显示, 各给药组都具有明显的抗脑缺血作用, 其中实施例一的药物组合物(丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+冰片)、实施例二的药物组合物(丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+降香油)的疗效最强, 单用丹参总酚酸组或单用三七总皂苷组与阳性对照药血塞通组疗效相似, 丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片组的疗效优于丹参总酚酸+三七总皂苷组或单用丹参总酚酸组或单用三七总皂苷组或血塞通组, 但弱于实施一的药物组合物和实施例二的药物组合物。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

本发明采用大鼠实验性心肌梗死模型及体外灌流法,比较了本发明药物组合物、丹参总酚酸加三七总皂苷加冰片或降香油、丹参总酚酸加三七总皂苷、丹参总酚酸、三七总皂苷的抗心肌缺血作用。结果显示,本发明药物组合物具有明显的抗心肌缺血作用,其疗效优于单独使用丹参总酚酸或三七总皂苷,优于丹参总酚酸加三七总皂苷,也优于丹参总酚酸加三七总皂苷加冰片或降香油,表明本发明药物组合物即丹参提取物加三七提取物加黄芪提取物加冰片,或者丹参提取物加三七提取物加黄芪提取物加降香油四者具有较强的协同作用。

实验例 2 本发明药物组合物抗心肌缺血作用的实验研究

1、分组及给药

Wister 雄性大鼠 70 只,体重 250.8 ± 24.6 ,按体重随机分为 7 组:生理盐水对照组;血塞通组;丹参总酚酸组;三七总皂苷组;丹参总酚酸加三七总皂苷组;实施例一药物组合物;实施例二药物组合物。各药物均以生理盐水稀释至所需浓度,给药量为 4ml/kg ,尾静脉给药。

2、方法

(1)、大鼠实验性心肌梗死模型:动物戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(45mg/kg),仰位固定。气管插管,在胸骨左侧作 2cm 的纵切口,近胸骨侧剪断第 3、第 4 肋软骨,打开胸腔后,连接人工呼吸机(通气量 $2\text{ml}/100\text{g}$, 50 次/min)。剪开心包膜,暴露心脏,冠状动脉左前降支根部穿线以备结扎,记录标准 II 导联心电图,稳定 10 分钟,结扎冠状动脉左前降支,关闭胸腔。用针筒吸出动物喉部分泌物,使动物恢复自主呼吸。结扎冠状动脉 15min 后,静脉给药。结扎冠状动脉 4 小时后,摘取心脏,在结扎线以下横切 5 片,进行氯化硝基四氮唑蓝(N-BT)染色,计算心肌梗死区面积占心室及心脏面积的百分比,并进行统计学处理(t 检验)。

(2)、离体 langendorff 心脏灌流法:参考《药理实验方法学》(徐叔云等主编,人民卫生出版社,2002 年 1 月第三版)进行。

3、结果

(1)、对大鼠实验性心肌梗塞范围的影响,结果见表 3。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

表3 本发明药物组合物及中药提取物对大鼠实验性心肌梗塞范围的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg 体重)	动物数	梗死区/心室 (%)	梗死区/心脏 (%)
实施例一药物组合物 (丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+冰片)	5+10+ 5+2	10	12.53± 4.57** ⁼⁼	10.96±3.35** ⁼⁼
实施例二药物组合物 (丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+降香油)	5+10+ 5+2	10	12.62± 4.49** ⁼⁼	11.01±3.42** ⁼⁼
丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片	6+12+ 2	10	16.72± 6.43** ⁼	13.15±4.16** ⁼
丹参总酚酸+三七总皂苷	6.7+ 13.3	10	20.51± 6.58** ⁼	14.03±5.18** ⁼
丹参总酚酸	20	10	24.08± 8.56*	18.11±4.49*
三七总皂苷	20	10	25.97± 4.65*	21.03±3.82*
血塞通	20	10	25.02± 5.72*	19.64±4.71*
模型组		10	33.67±7.85	26.48±5.11

注: * P<0.05, ** P<0.01, 与模型组相比; ⁼ P<0.05, ⁼⁼ P<0.01, 与丹参总酚酸或三七总皂苷组相比;

^{*} P<0.05, ^{**} P<0.01, 与丹参总酚酸+三七总皂苷组相比; [†] P<0.05, 与丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片组相比。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

(2)、对离体豚鼠心脏冠脉流量及心率的影响, 结果见表 4。

表 4 本发明药物组合物及中药提取物对离体豚鼠心脏冠脉流量及心率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/ml)	动物 数	冠脉流量增加值 (ml/min)	心率减低值(次 /min)
实施例一的药物组合物(丹参 提取物+三七提取物 +黄芪提取物+冰片)	5+10+5+2	10	16.67 \pm 1.74 ^{***}	40 \pm 14 ^{***}
实施例二的药物组合物(丹参 提取物+三七提取物 +黄芪提取物+降香油)	5+10+5+2	10	16.76 \pm 1.68 ^{***}	41 \pm 15 ^{***}
丹参总酚酸+三七总皂苷 +冰片	6+12+2	10	14.85 \pm 1.76 ^{**}	32 \pm 12 ^{**}
丹参总酚酸+三七总皂苷	6.7+13.3	10	11.34 \pm 2.24 [*]	21 \pm 9 [*]
丹参总酚酸	20	10	7.91 \pm 1.36	9 \pm 4
三七总皂苷	20	10	8.88 \pm 1.51	10 \pm 5
血塞通	20	10	8.82 \pm 1.11	10 \pm 4

注: * P<0.05, ** P<0.01, 与丹参总酚酸组或三七总皂苷组或血塞通组相比; * P<0.05, ** P<0.01,

与丹参总酚酸+三七总皂苷组相比, ** P<0.05, 与丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片组相比。

以上表 3 及表 4 的结果显示, 各给药组都具有明显的抗心肌缺血作用, 其中实施例一的药物组合物(丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+冰片)、实施例二的药物组合物(丹参提取物+三七提取物+黄芪提取物+降香油)的疗效最强, 单用丹参总酚酸组或单用三七总皂苷组与阳性对照药血塞通组疗效相似, 丹参总酚酸+三七总皂苷+冰片组的疗效优于丹参总酚酸+三七总皂苷组或单用丹参总酚酸组或单用三七总皂苷组或血塞通组, 但弱于实施一的药物组合物和实施例二的药物组合物。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

权 利 要 求

1. 一种药物组合物，其特征在于该组合物含有丹参提取物、三七提取物、黄芪提取物和冰片；或含有丹参提取物、三七提取物、黄芪提取物和降香油。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于所述各提取物在该组合物中所占百分比如下：

丹参提取物	5.0%~70.0%
三七提取物	10.0%~85.0%
黄芪提取物	5.0%~70.0%
冰片或降香油	1.0%~15.0%。

3. 权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于所述各提取物在该组合物中所占的百分比为：

丹参提取物	15.0%~50.0%
三七提取物	25.0%~65.0%
黄芪提取物	15.0%~50.0%
冰片或降香油	2.0%~12.0%。

4. 权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于所述各提取物在该组合物中所占的百分比为：

丹参提取物	20.0%~30.0%
三七提取物	30.0%~55.0%
黄芪提取物	20.0%~30.0%
冰片或降香油	4.0%~10.0%。

5. 权利要求 4 所述药物组合物，其特征在于所述各提取物在该组合物中所占的百分比为：

丹参提取物	23%
三七提取物	45%

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

黄芪提取物	23%
冰片或降香油	9%。

6. 权利要求 1—5 之一所述的药物组合物, 其特征在于所述丹参提取物中丹酚酸 B 含量为 45%-70%, 丹酚酸 E 含量为 2-10%, 迷迭香酸含量为 4%-20%, 紫草酸含量为 1%-10%, 其总酚酸含量在 70%以上; 所述三七提取物中三七皂苷 R1 含量为 2%-10%, 人参皂苷 Re 含量为 2%-6%, 人参皂苷 Rg1 含量为 15%-40%, 人参皂苷 Rb1 含量为 15%-40%, 人参皂苷 Rd 含量为 5%-12%, 其三七总皂苷的含量在 70%以上; 所述黄芪提取物中黄芪苷 I 含量为 5%-15%, 其黄芪总皂苷的含量在 70%以上。

7. 权利要求 6 所述的药物组合物, 其特征在于所述丹参提取物中丹参总酚酸含量在 80%以上; 所述三七提取物中三七总皂苷含量在 80%以上; 所述黄芪提取物中黄芪总皂苷含量在 80%以上。

8. 权利要求 1~7 任一所述的药物组合物制成的药物制剂, 其特征在于所述制剂为注射剂、片剂、缓释片、滴丸、颗粒剂、粉针剂、胶囊剂、微粒剂。

9. 权利要求 8 所述的药物制剂, 其特征为所述制剂为注射剂或粉针剂。

10. 权利要求 1—9 的药物组合物及制剂的用途, 其特征在于所述药物组合物及制剂用于治疗心脑血管疾病。

WO 2005/051404

PCT/CN2004/001085

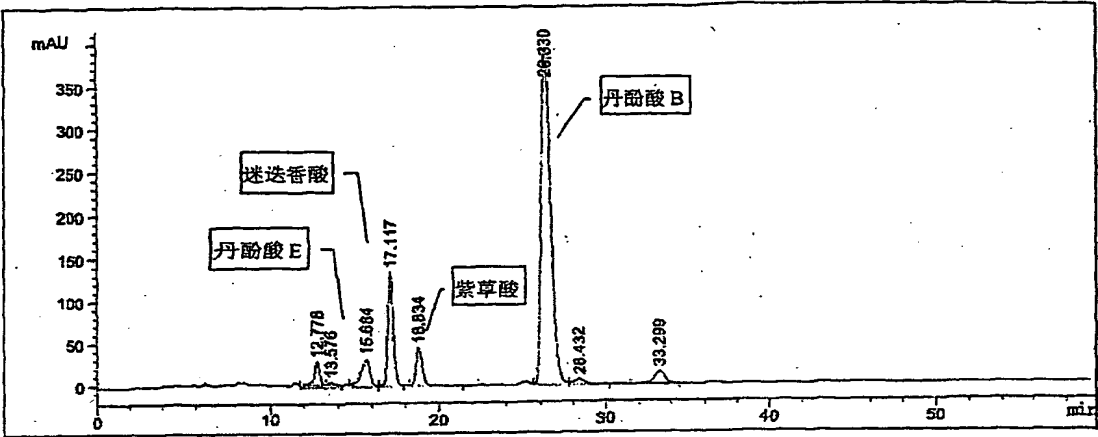


图 1

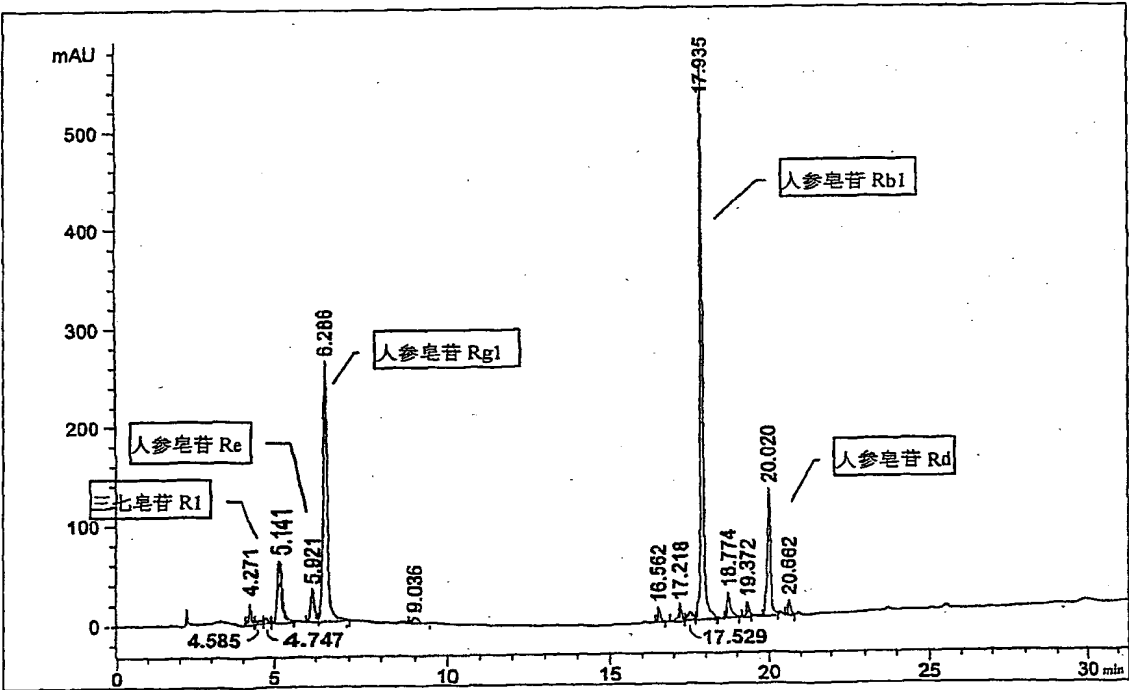


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 2004/001085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC (7): A61K35/78 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI EPODOC PAJ CNPAT IPC (7): A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CA MEDLINE CNKI "Chinese Pharmaceutical Abstracts"

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI EPODOC PAJ CNPAT CA MEDLINE CNKI "Chinese Pharmaceutical Abstracts" Salvia Miltiorrhiza Bge. Astragalus Angiocardopathy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TCM Technology of China, Vol.9, No.4, 2002, Wangli et al. "Effects Observation of Fufang Danshen Injection plus Radix Astragali Injection for the Treatment of Coronary Heart Disease in 58 Cases" , page252	1-10
A	Journal of Tianjin University of TCM, Vol.12, No.2, June 2002, Caoluyu "The Treatment of Coronary Heart Disease and angina by the way of WENYANGXINGYU", page35	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
3.Mar.2005 (3.03.2005)

Date of mailing of the international search report

17 · MAR 2005 (17 · 03 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Pan Jun

Telephone No. 86-10-62085334

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 2004/001085

A. 主题的分类

IPC (7): A61K35/78 A61P9/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

WPI EPODOC PAJ CNPAT IPC (7): A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CA MEDLINE CNKI 药学文摘

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI EPODOC PAJ CNPAT CA MEDLINE CNKI 药学文摘 丹参 黄芪 Salvia Miltiorrhiza Bge. Astragalus 心血管病 angiocardopathy

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	中国中医药科技, 第 9 卷, 第 4 期, 2002 年出版, 王莉等“复方丹参注射液加黄芪注射液治疗冠心病 58 例疗效观察”, 第 252 页	1-10
A	天津中医学院学报, 第 21 卷, 第 2 期, 2002 年 6 月出版, 曹鲁豫“温阳行瘀法治疗冠心病心绞痛”, 第 35 页	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

3.3 月 2005 (3.03.2005)

国际检索报告邮寄日期

17. 3月 2005 (17. 03. 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

电话号码: (86-10)62085334

